

Malte Sebastian Depping
Dr. med.

Modulation humaner *in vivo* Triosephosphat-Isomerase – Transkription unter Veränderung von Adipositas und gestörter Glukosetoleranz

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter P. Nawroth

Typ 2 Diabetes mellitus ist eine chronische, progressive Stoffwechselerkrankung, definiert durch das Bestehen überdauernder Hyperglykämie, und im Krankheitsverlauf charakterisiert durch das Auftreten diabetischer mikrovaskulärer Spät komplikationen. Alle gegenwärtigen Strategien in der Behandlung des Diabetes mellitus beruhen auf der Annahme, dass die Formierung glukotoxischer Metaboliten wie Methylglyoxal (MG) und die nachfolgende Entwicklung diabetischer Spät komplikationen aus erhöhten Blutzuckerspiegeln und erhöhtem metabolischen Glukosedurchsatz resultieren. Im Hinblick auf die Wirksamkeit der Verhinderung diabetischer Spät komplikationen sind die etablierten antidiabetischen Therapieregime ausweislich großer prospektiver klinischer Studien z.T. kritisch zu evaluieren. In der Diabetologie besteht Bedarf an neuen diagnostischen, präventiven und kausal wirksamen therapeutischen Verfahren zur Behandlung diabetischer Spät komplikationen.

Verminderte katalytische Aktivität des glykolytischen Enzyms Triosephosphat-Isomerase (TPI) im seltenen monogenetischen Krankheitsbild sog. TPI-Defizienz führt ebenso zur Akkumulation des toxischen MG wie der veränderte Glukoseumsatz unter diabetischer Hyperglykämie. Die TPI ist im Hinblick auf die isolierte TPI-Enzymopathie differenziert beschrieben, aber – trotz zentraler, pathophysiologisch begründbarer Position im Glukosemetabolismus – unter den Bedingungen von Übergewicht, gestörter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus bisher nicht untersucht.

Als Pilotstudie wurde im Rahmen dieser Arbeit in einer Kohorte übergewichtiger Patienten ($n=26$; mittlerer Body-Mass-Index \pm Standardabweichung: $42.2 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$) mit normaler oder gestörter Glukosetoleranz oder mit Diabetes mellitus erstmals (1) die *in vivo* Transkription von TPI quantifiziert, (2) die Modulierbarkeit der TPI-Transkription unter kontrollierter Lebensstilintervention beschrieben sowie (3) die Veränderung von TPI-Transkription unter Lebensstilintervention mit der zeitgleichen Veränderung klinischer Stoffwechselfparameter korreliert. Hierzu wurde erstmalig ein Real Time PCR Assay zur Transkriptionsquantifizierung von TPI in peripheren mononukleären Zellen aus Blut übergewichtiger Patienten mit verschiedener Glukosetoleranz unter Lebensstilintervention etabliert und validiert. Die Auswirkung von kontrollierter, 16-wöchiger Lebensstilintervention zur Gewichtsreduktion (Optifast®-Programm) auf die klinischen Parameter und auf die TPI-Transkription wurde für das Gesamtkollektiv sowie für die nach initialer oraler Glukosetoleranz stratifizierten Subgruppen dieses Kollektivs (normale, gestörte und diabetische Glukosetoleranz) prä- und postinterventionell verglichen.

Bezüglich der klinischen Größen profitierten subgruppenübergreifend alle Patienten von der Lebensstilintervention im Sinne einer (hoch-) signifikant günstigen Beeinflussung der einzelnen Parameter (Gewichtsreduktion im Mittel um 15.62%, $p < 0.00001$; Verbesserung der oralen Glu-

kosetoleranz im Mittel um 15.70%, $p=0.012$; Reduktion der Triglyceridkonzentration i.S. um 31.09%, $p=0.002$).

Die Befunde zur TPI-Transkription waren demgegenüber subgruppenspezifisch. Patienten mit Diabetes mellitus zeigten im Interventionsverlauf eine Normalisierung der präinterventionell geminderten TPI-Transkription durch hochsignifikante Transkriptionszunahme (mittlere Veränderung: +52.4%, $p=0.007$). Reduktion des 2h-Wertes im oralen Glukosetoleranz-Test bzw. Abnahme der Nüchtern-Glukose i.S. korrelierte jeweils (hoch-) signifikant mit der Zunahme der TPI-Transkription (Pearson $r=-0.48$, $p=0.012$ bzw. Pearson $r=0.523$, $p=0.006$). Die Anwendung des gleichen Interventionsregimes bei Patienten mit normaler oder mit gestörter Glukosetoleranz ließ die TPI-Transkription demgegenüber unverändert (mittlere Veränderung: +1.3%, $p=0.57$ bzw. -9.5%, $p=0.32$). Auch deutlichste klinische Effekte gingen bei diesen Patienten nicht mit veränderter TPI-Transkription einher.

Umfassende klinisch-epidemiologische Daten begründen das Konzept eines „metabolischen Gedächtnisses“, gemäß dem anhaltende Pathomechanismen das Fortschreiten diabetischer Spät komplikationen auch bei solchen Patienten medieren, die von antidiabetischen Behandlungsmaßnahmen gemäß klinisch-laborchemischer Evaluation profitiert haben. Übereinstimmend mit dieser konzeptuellen Annahme kann hypothetisiert werden, dass glukotoxische Metaboliten nicht ausschließlich aus erhöhtem glykolytischen Substratumsatz bei Hyperglykämie hervorgehen, sondern daneben auch infolge solcher erworbener Veränderungen des Glukosemetabolismus anfallen, die die Entstehung toxischer Metaboliten bereits unter Normoglykämie begünstigen.

Gegenwärtige antidiabetische Behandlungsstrategien gelten im Hinblick auf eine wirksame Verhinderung mikrovaskulärer Spät komplikationen in der therapeutischen Anwendung bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz als unzureichend. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie zeigen, dass TPI als funktionell „protektives“, die Bildung glukotoxischer Metaboliten minderndes Schlüsselenzym durch klinisch erfolgreiche Lebensstilintervention bei übergewichtigen Patienten mit normaler oder gestörter Glukosetoleranz *nicht* in der Transkription moduliert wird. Diese Arbeit lässt die Hypothese zu, dass die bezüglich der Progression diabetischer Spät komplikationen unzulänglichen Interventionseffekte etablierter Therapieverfahren auf ausbleibende Effekte auf pathophysiologisch begründbare glukoseumsetzende Enzyme zurückzuführen sein könnten. Zur systematischen Überprüfung dieser Annahme sind große prospektive Studien erforderlich, in denen neben der TPI parallel weitere Schlüsselenzyme von Glykolyse und Pentosephosphatweg und die Substrate dieser Enzyme sowie assoziierte glukotoxische Metaboliten wie MG erfasst werden. Ein verbessertes Verständnis des glukoseumsetzenden Stoffwechsels wird ermöglichen, (1) Patienten mit besonderem Risiko für die Entstehung diabetischer Spät komplikationen zu identifizieren, (2) bestehende Interventionsmaßnahmen auf deren – über glukoseregulatorische Effekte hinausgehende – Beeinflussung diabetischer Spät komplikationen zu beurteilen sowie (3) kausale therapeutische Ansätze zur Behandlung diabetischer Spät komplikationen aufzuzeigen.